

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07K 5/06, A61K 38/55	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/17860 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juni 1996 (13.06.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP95/04646 (22) Internationales Anmeldedatum: 25. November 1995 (25.11.95) (30) Prioritätsdaten: P 44 43 390.5 6. December 1994 (06.12.94) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BÖHM, Hans, Joachim [DE/DE]; Hans-Sachs-Strasse 32, D-67117 Limburgerhof (DE). KOSER, Stefan [DE/DE]; Prinzregentenstrasse 43, D-67063 Ludwigshafen (DE). MACK, Helmut [DE/DE]; Neustadter Ring 80, D-67067 Ludwigshafen (DE). PFEIFFER, Thomas [DE/DE]; Forststrasse 43a, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE). SEITZ, Werner [DE/DE]; Bismarckstrasse 22b, D-68723 Plankstadt (DE). HÖFFKEN, Hans, Wolfgang [DE/DE]; Dammstückerweg 101, D-67069 Ludwigshafen (DE). HORNBERGER, Wilfried [DE/DE]; Goldener Winkel 14, D-67434 Neustadt (DE). ZIERKE, Thomas [DE/DE]; Akazienstrasse 12, D-67459 Böhl-Iggelheim (DE).	(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE). (81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, MX, NO, NZ, PL, RU, SG, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>	
(54) Title: NEW DIPEPTIDE P-AMIDINO BENZYLAMIDES WITH N-TERMINAL SULFONYL OR AMINOSULFONYL RADICALS (54) Bezeichnung: NEUE DIPEPTIDISCHE P-AMIDINO BENZYLAMIDE MIT N-TERMINALEN SULFONYL- BZW. AMINOSULFONYLRESTEN		
$R^1 - SO_2 - A - B - NH - CH_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{C}(=NH)NH_2 \quad (I)$		
(57) Abstract The invention pertains to compounds of formula (I), wherein R ¹ , A and B are as indicated in the description, and to their preparation. The new compounds can be used for combatting diseases. (57) Zusammenfassung Es werden Verbindungen der Formel (I), worin R ¹ , A und B die in der Beschreibung angegebene Bedeutung besitzen, sowie deren Herstellung beschrieben. Die neuen Verbindungen eignen sich zur Bekämpfung von Krankheiten.		

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Neue dipeptidische p-Amidinobenzylamide mit N-terminalen Sulfonyl- bzw. Aminosulfonylresten

Beschreibung

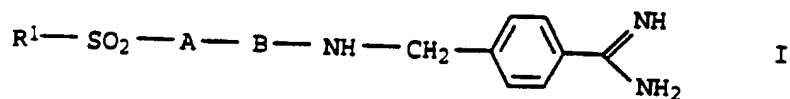
5

Die vorliegende Erfindung betrifft dipeptidische p-Amidinobenzylamide mit N-terminalen Sulfonyl- bzw. Aminosulfonylresten, ihre Herstellung und ihre Verwendung als Thrombininhibitoren.

10 EP 601 459 beschreibt heterocyclische Thrombininhibitoren, die eine Sulfonamidgruppe aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I

15



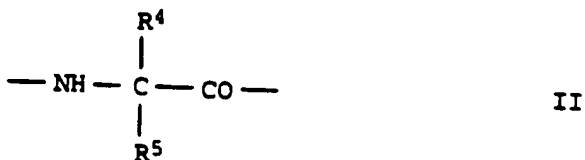
sowie deren Stereoisomeren und deren Salze mit physiologisch ver-
20 träglichen Säuren, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

R¹ C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₁₀-alkyl, Aryl, Heteroaryl, OH oder R³R²N, wobei R² und R³ gleich
25 oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₁₀-Alkyl oder zusammen eine C₂-C₇-Alkylenkette, an die gegebenenfalls ein Aryl- oder Heteroarylrest ankondensiert ist oder die ein Heteroatom (O, S, NH bzw. substituier-
30 tes N) enthalten kann, bedeuten,

30

A ein α-Aminosäurerest der Formel II

35



worin

40 R⁴ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₃-alkyl,

R⁵ Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-₃-alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₃-alkyl,
45 Di(C₃-C₇-Cycloalkyl)-methyl oder Diphenylmethyl oder - falls R⁴ = H - einen C₁-C₈-Alkylrest, in dem ein Wasser-

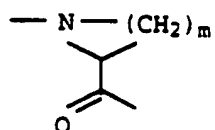
2

stoffatom durch OR^6 oder $CO-OR^6$ (R^6 = Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl oder Aryl- C_1-C_3 -alkyl) ersetzt ist oder

5 R^4 und R^5 zusammen eine C_2-C_6 -Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

10 B ein cyclischer α -Aminosäurerest der Formel III



III

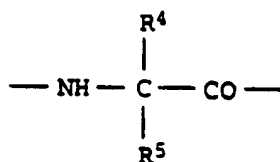
15 worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff am Ring durch eine Hydroxy- oder C_1-C_3 -Alkylgruppe und - falls $m = 3$ oder 4 ist - eine CH_2 -Gruppe im Ring durch Sauerstoff, Schwefel, NH- oder N- C_1-C_4 -Alkyl und/oder zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine Doppelbindung ausgetauscht sein
20 können.

Bevorzugt sind die folgenden vier Verbindungsgruppen:

25 1. Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

30 R^1 OH oder R^3R^2N , wobei R^2 und R^3 gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C_1-C_{10} -Alkyl, Aryl, Aryl- C_1-C_{10} -alkyl oder zusammen eine C_2-C_7 -Alkylenkette, an die gegebenenfalls ein Aryl- oder Heteroarylrest ankondensiert ist oder die ein Heteroatom (O, S, NH bzw. substituiertes N) enthalten kann, bedeuten,

35 A ein α -Aminosäurerest der Formel II



II

40

worin

45 R^4 Wasserstoff, C_1-C_8 -Alkyl, C_3-C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Aryl- C_1-C_3 -alkyl,

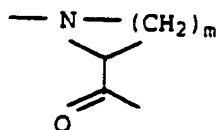
3

5 R^5 Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl- C_1 - C_3 -alkyl, Aryl, Aryl- C_1 - C_3 -alkyl, Di(C_3 - C_7 -Cycloalkyl)-methyl oder Diphenylmethyl oder - falls $R^4 = H$ - einen C_1 - C_8 -Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom durch OR^6 oder $CO-OR^6$ ($R^6 =$ Wasserstoff, C_1 - C_8 -Alkyl oder Aryl- C_1 - C_3 -alkyl) ersetzt ist oder

10 R^4 und R^5 zusammen eine C_2 - C_6 -Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

15 B ein cyclischer α -Aminosäurerest der Formel III



III

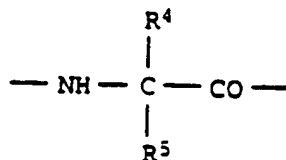
20

25 worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff am Ring durch eine Hydroxy- oder C_1 - C_3 -Alkylgruppe und - falls m = 3 oder 4 ist - eine CH_2 -Gruppe im Ring durch Sauerstoff, Schwefel, NH - oder N - C_1 - C_4 -Alkyl und/oder zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine Doppelbindung ausgetauscht sein können.

30 2. Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

R^1 C_1 - C_{20} -Alkyl, C_1 - C_3 -Fluoralkyl, C_3 - C_8 -Cycloalkyl, Aryl- C_1 - C_{10} -alkyl, Aryl oder Heteroaryl bedeuten,

35 A ein α -Aminosäurerest der Formel II



II

40

worin

45 R^4 C_1 - C_8 -Alkyl, C_3 - C_7 -Cycloalkyl, Aryl oder Aryl- C_1 - C_3 -alkyl,

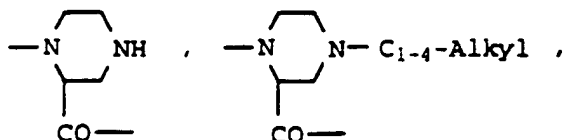
4

R⁵ C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁₋₃-alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₃-alkyl, Di(C₃-C₇-Cycloalkyl)-methyl oder Diphenylmethyl oder

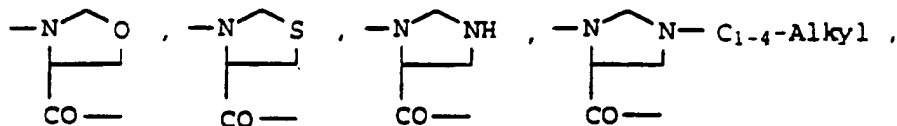
5 R⁴ und R⁵ zusammen eine C₂-C₆-Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

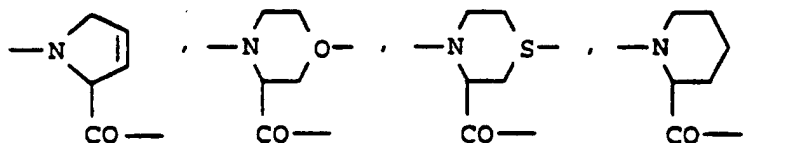
10 B einer der Reste



15



20



25

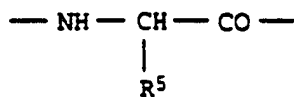
3. Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

30

R¹ C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₁₀-alkyl, Aryl, Heteroaryl oder OH bedeuten,

A ein α-Aminosäurerest der Formel

35



worin

40

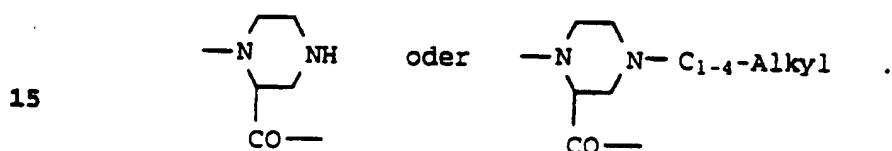
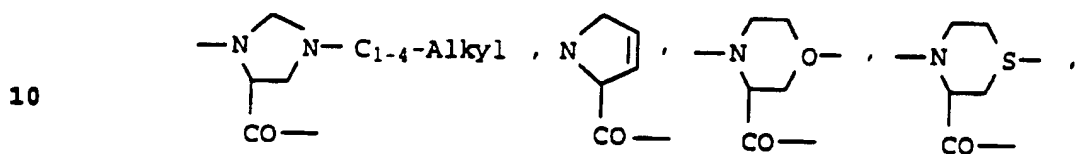
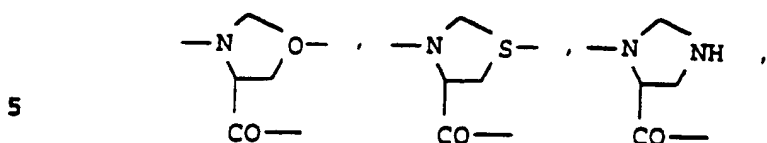
R⁵ einen C₁-C₈-Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom durch OR⁶ oder CO-OR⁶ (R⁶ = Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder Aryl-C₁-C₃-alkyl) ersetzt ist,

45

bedeutet,

5

B einer der Reste



4. Verbindungen der Formel I, worin die Substituenten folgende
20 Bedeutungen besitzen:

R¹ C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Aryl-
C₁-C₁₀-alkyl, Aryl, Heteroaryl oder OH bedeuten,

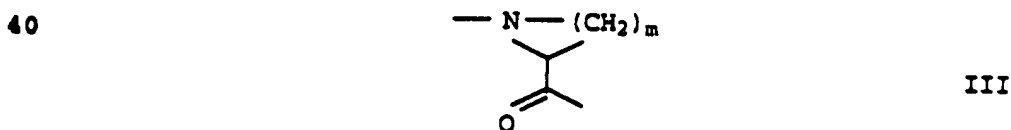
25 A ein α-Aminosäurerest der Formel



worin

35 R⁵ einen C₁-C₈-Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom
durch OR⁶ oder CO-OR⁶ (R⁶ = Wasserstoff oder
C₁-C₈-Alkyl) ersetzt ist, bedeutet,

B ein cyclischer α-Aminosäurerest der Formel III



45 worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff
am Ring durch eine Hydroxy- oder C₁-C₃-Alkylgrupp
getauscht ist.

6

Der Begriff "Aryl" bezeichnet mono- oder bicyclische aromatische Gruppen, die 6 bis 10 Kohlenstoffatome im Ringsystem enthalten, z.B. Phenyl oder Naphthyl, und mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Substituenten versehen sein können.

5

Die Bezeichnung "Heteroaryl" bezieht sich auf 5- oder 6-gliedrige aromatische Ringe, die 1 oder 2 Heteroatome wie N, O oder S enthalten können und an die ein Arylring ankondensiert sein kann.

- 10 In den Gruppen 1-4 der Verbindungen I sind Verbindungen mit folgenden Substituenten R¹, A und B besonders zu nennen:

Verbindungsgruppe 1

- 15 R¹ NH₂, C₁₋₄-Mono- bzw. Dialkylamino oder Piperidiny1

- A Reste der Aminosäuren Valin, Leucin, Isoleucin, Phenylglycin, Cyclohexylglycin, Phenylalanin, Cyclohexylalanin, Diphenylalanin, Dicyclohexylalanin, wobei in den Resten vorhandene
20 Phenylringe durch bis zu drei gleiche oder verschiedene C₁₋₄-Alkyl-, C₁₋₄-Alkoxy, OH-, F-, Cl- oder COOR⁶-Gruppen substituiert sein können

- B Reste der Aminosäuren Azetidin-2-carbonsäure, Prolin,
25 Pipecolinsäure, Dehydroprolin, 4-Hydroxyprolin, Oxaprolin, Thiaprolin, 4-C₁₋₄-Alkyl-pipecolinsäure, Morpholin-2-carbonsäure, Piperazin-2-carbonsäure, 4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-2-carbonsäure

30 Verbindungsgruppe 2

- R¹ C₁₋₄-Alkyl, CF₃-CH₂-, Phenyl, Naphthyl, Phenyl-C₁₋₄-alkylen (besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl-C₁₋₄-alkylen, Pyridyl, Isochinolyl

35

- A Reste der Aminosäuren α-Methyl-phenylalanin, α-Methylcyclohexylalanin, α-Methyl-phenylglycin, α-Methyl-cyclohexylglycin

- B Reste der Aminosäuren Dehydroprolin, Oxaprolin, Thiaprolin, Pipecolinsäure, 4-C₁₋₄-Alkyl-pipecolinsäure, Morpholin-2-carbonsäure, Piperazin-2-carbonsäure, 4-C₁₋₄-Alkyl-piperazin-
40 2-carbonsäure

45

Verbindungsgruppe 3

- 5 R^1 C_{1-4} -Alkyl, CF_3-CH_2- , Phenyl, Naphthyl, Phenyl- C_{1-4} -alkylen
(besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl- C_{1-4} -alkylen,
Pyridyl, Isochinolyl
- 10 A Reste der Aminosäuren Asparaginsäure, Glutaminsäure, Serin,
Homoserin, Threonin, wobei die nicht verknüpfte Carbonsäure
bzw. die Hydroxygruppe durch einen C_{1-8} -Alkylrest verestert
bzw. verethert (besonders t-Butyl-Serin und t-Butyl-threonin)
sein kann
- 15 B Reste der Aminosäuren Dehydroprolin, Oxaprolin, Thiaprolin,
Morpholin-2-carbonsäure

Verbindungsgruppe 4

- 20 R^1 C_{1-4} -Alkyl, CF_3-CH_2- , Phenyl, Naphthyl, Phenyl- C_{1-4} -alkylen
(besonders Benzyl und Phenethyl), Naphthyl- C_{1-4} -alkylen,
Pyridyl, Isochinolyl
- 25 A Reste der Aminosäuren Serin, Homoserin, Threonin, in denen
die OH-Gruppe durch C_{1-8} -Alkyl verethert sein kann oder
Asparaginsäure, Glutaminsäure, in denen die nicht verknüpfte
Carbonsäure durch C_{1-8} -Alkyl verestert sein kann
- B Reste der Aminosäuren 4-Hydroxyprolin, 4- C_{1-4} -Alkyl-pipecolin-
säure
- 30 Die Reste R^1 , A und B sind wie in Struktur I dargestellt mit-
einander verknüpft, wobei die Aminosäurereste in A bevorzugt
(D)-konfiguriert und die Aminosäurereste in B bevorzugt (L)-kon-
figuriert sind.

35 Folgende Substanzen seien vorzugsweise genannt:

- $CF_3-CH_2-SO_2-$ (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 $C_4H_9-SO_2-$ (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 $C_8H_{17}-SO_2-$ (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 $C_{16}H_{33}-SO_2-$ (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 40 i-Propyl- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 Phenyl- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 2-Naphthyl- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 3-Pyridyl- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 2-Thienyl- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 45 N-Piperidiny- SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 H_2N-SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb
 Me_2N-SO_2- (D) Phe-Pro-NH-pAmb

8

- EtHN-SO₂-(D)Phe-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Phe(4-OMe)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Phe(3-OMe)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Phe(2-Cl)-Pro-NH-pAmb
 5 Me-SO₂-(D)Dpa-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(L)Dpa-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Dpa(4,4'-OMe)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(L)Dpa(4,4'-OMe)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Dpa(4,4'-Cl)-Pro-NH-pAmb
 10 Me-SO₂-(L)Dpa(4,4'-Cl)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D,L)Phg(3,4-Cl)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Asp(OH)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(L)Asp(OH)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
 15 Me-SO₂-(L)Asp(OMe)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(L)Asp(OtBu)-Pro-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Phe-Aze-NH-pAmb
 Me-SO₂-(D)Phe-Pip-NH-pAmb
 20 1-Naphthyl-SO₂-Gly-Pro-NH-pAmb

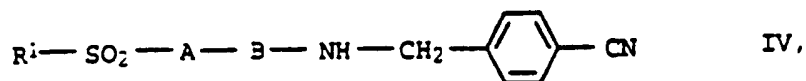
Die in dieser Übersicht verwendeten Abkürzungen haben folgende Bedeutungen:

- 25 Phe = Phenylalanin, pAmb = p-Amidinobenzyl, Pro = Prolin,
 Cpa = Diphenylalanin, Phg = Phenylglycin, Asp = Asparaginsäure,
 Aze = Azetidin-2-carbonsäure, Pip = Pipecolinsäure

- Die Verbindungen der Formel I können als solche oder in Form
 30 ihrer Salze mit physiologisch verträglichen Säuren vorliegen.
 Beispiele für solche Säuren sind: Salzsäure, Zitronensäure, Weinsäure, Milchsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure, Bernsteinsäure, Hydroxybernsteinsäure, Schwefelsäure, Glutarsäure,
 35 Asparaginsäure, Brenztraubensäure, Benzoesäure, Glucuronsäure, Oxalsäure, Ascorbinsäure und Acetylglycin.

Gegenstand der Erfindung sind weiter die Zwischenprodukte der Formel IV

40



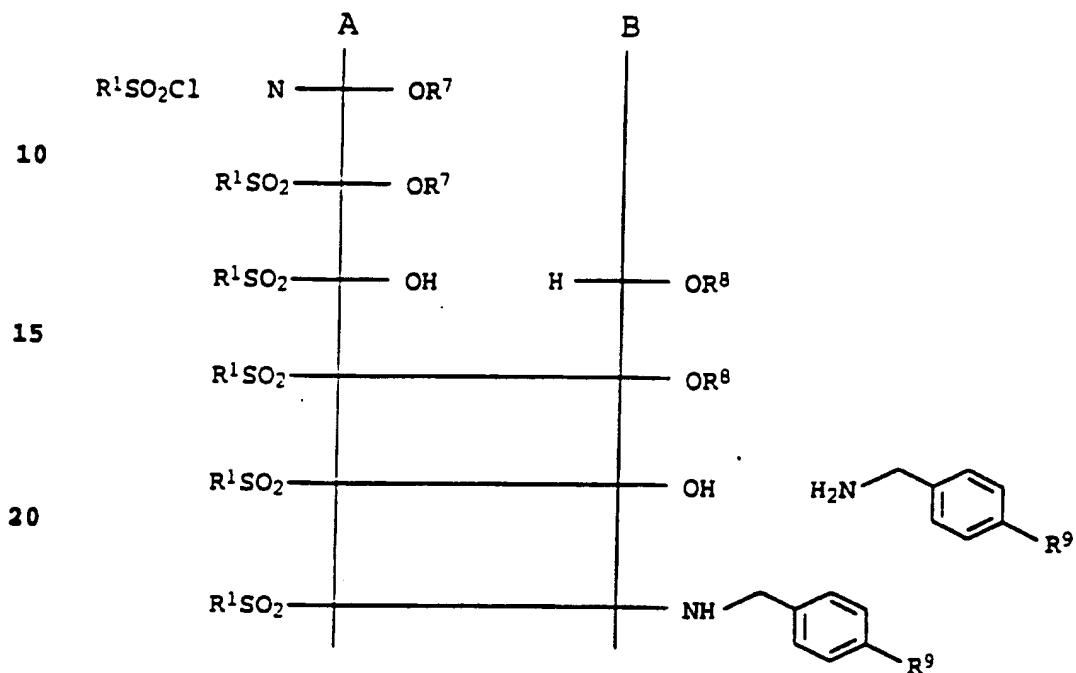
worin R¹, A und B die angegebene Bedeutung besitzen

45

und die zur Herstellung der Verbindungen I dienen können.

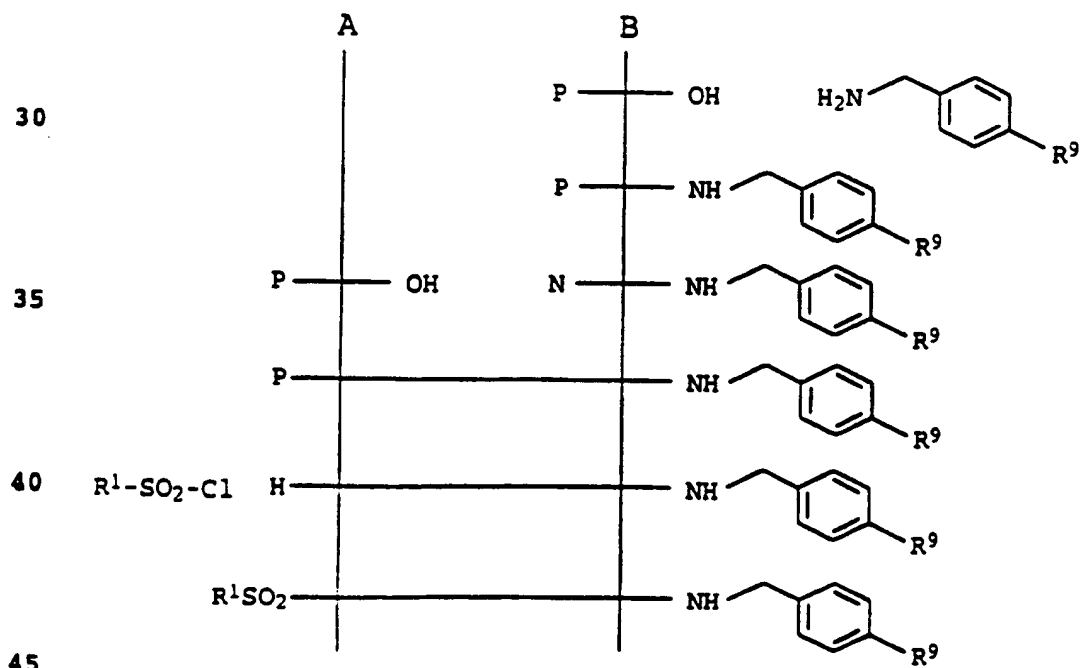
Die Verbindungen I lassen sich ausgehend von der α -Aminosäure H-A-OH bzw. von der N-geschützten cyclischen Aminosäure B-OH nach Reaktionsschema I bzw. II herstellen.

5 Schema I



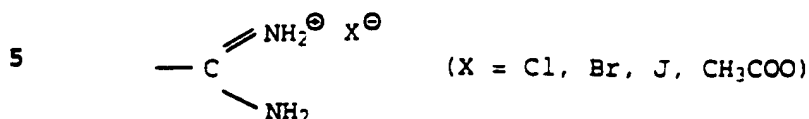
25

Schema II



10

In den vorstehenden Reaktionsschemen bedeuten $R^7 = H$ oder C_1-C_4 -Alkyl, $R^8 = C_1-C_4$ -Alkyl, bevorzugt Methyl oder *t*-Butyl, $R^9 = CN$ oder



und P eine Schutzgruppe, bevorzugt *t*-Butoxycarbonyl (Boc) oder Benzyloxycarbonyl (Cbz).

10

Alternativ können die geschützten Aminosäuren P-A-OH und H-B-OR⁸ zum Dipeptid P-A-B-OR⁸ gekuppelt werden und anschließend nach Abspaltung von P mit R¹SO₂Cl bzw. von R⁸ mit *p*-Cyano- oder *p*-Amidinobenzylamin umgesetzt werden, wobei die Reaktionsfolge

15 beliebig sein kann.

R¹-SO₂-A-OH kann auch direkt mit *para*-H-B-NHCH₂C₆H₄R⁹ zum Endprodukt I bzw. Zwischenprodukt IV gekuppelt werden.

20 Die erforderlichen Kopplungsreaktionen werden nach Standardbedingungen der Peptidchemie durchgeführt (s. M. Bodansky, A. Bodansky "The Practice of Peptide Synthesis", Springer Verlag, 1984).

25 Boc-Schutzgruppen werden mit HCl/Dioxan oder CF₃COOH/Methylenchlorid, Cbz-Schutzgruppen hydrogenolytisch oder mit HF abgespalten. Die Verseifung von Esterfunktionen erfolgt mit NaOH oder LiOH in einem alkoholischen Lösungsmittel wie Methanol oder Ethanol. *t*-Butylester werden mit Säuren, z.B. CF₃COOH, verseift.

30

Die Umsetzung mit den Sulfonylchloriden R¹-SO₂Cl in Gegenwart einer organischen Base wie Triethylamin, Pyridin oder *N,N*-Diisopropylethylamin erfolgt in organischen Lösungsmitteln wie CH₂Cl₂, THF oder DMF. Im Falle freier Carbonsäurefunktionen wird in

35 Gegenwart wäßriger Alkalimetallhydroxid- oder -carbonat-Lösungen umgesetzt.

Die Herstellung der Amidine aus den Nitrilvorstufen erfolgt nach der klassischen Pinner-Synthese (R. Roger u. D.G. Neilson, Chem.

40 Rev. 1961, 61, 179) oder bevorzugt nach einer modifizierten Pinner-Synthese, die über Imino-thioestersalze als Zwischenstufe abläuft (H. Vieweg u.a., Pharmazie 1984, 39, 226). Die katalytische Hydrierung von *N*-Hydroxyamidinen, die durch Addition von Hydroxylamin an die Cyanogruppe zugänglich sind, mit Raney Ni

45 bzw. Pd/C in alkoholischen Lösungsmitteln führt ebenfalls zu Amidinen (B.J. Broughton u.a., J. Med. Chem. 1975, 18, 1117).

11

Die neuen Verbindungen lassen sich zur Therapie und Prophylaxe aller Krankheiten verwenden, bei denen Thrombin eine Rolle spielt. Dies sind besonders thromboembolische Erkrankungen wie Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit, tiefe Venenthrombose, Lungenembolie und Schlaganfall. Darüber hinaus können sie zur Verhinderung der Reocclusion nach Öffnung arterieller Gefäße durch mechanische Methoden oder Lyse verwendet werden.

10 Ihr besonderer Vorteil liegt darin, daß sie auch nach oraler Gabe wirksam sind.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal, rektal) verabfolgt werden. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachenraum erfolgen.

Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis pro Person zwischen etwa 10 und 2000 mg bei oraler Gabe und zwischen etwa 1 und 200 mg bei parenteraler Gabe. Diese Dosis kann in 2 bis 4 Einzeldosen oder einmalig am Tag als Depotform gegeben werden.

25 Die neuen Verbindungen können in den gebräuchlichen galenischen Applikationsformen fest oder flüssig angewendet werden, z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen, Salben, Cremes oder Sprays. Diese werden in üblicher Weise hergestellt. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln wie Tablettenbindern, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al: Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 0,1 bis 99 Gewichtsprozent.

Beispiel 1

40 N-Isopropylsulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amidacetat

a) Boc-D-Phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid

45 Zu einer Lösung von 5,1 g (14,2 mMol) Boc-D-Phe-Pro-OH und 1,53 g (15,2 mMol) N-Methylmorpholin in 15 ml DMF gab man bei -15°C innerhalb 2 min 2,0 g (14,6 mMol) Chlorameisensäure-

12

isobutylester, rührte 10 min nach und gab anschließend eine Lösung von 1,9 g (14,2 mmol) p-Cyanobenzylamin (W. Walter u.a., Ann. 1962, 660, 60) und 1,53 g N-Methylmorpholin in 3 ml DMF zu. Nach 3 h Nachrühren bei -15°C waren laut DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) keine Ausgangsverbindungen mehr nachweisbar.

Zur Isolierung wurde das Reaktionsgemisch in 200 ml Wasser eingegossen, wobei sich ein Öl abschied, das nach kurzer Zeit erstarrte und nach Zerkleinern abgesaugt wurde. Der noch feuchte Rückstand wurde in einem Gemisch aus 250 ml Essigester und 50 ml Ether gelöst und nacheinander mit einer 5 %igen wäßrigen Zitronensäure-, Bicarbonat- und gesättigten Kochsalzlösung gewaschen. Nach Trocknen über Na₂SO₄ wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, der Rückstand mit n-Hexan versetzt und anschließend abgesaugt. Eine Umkristallisation aus 50 ml Essigester ergab 5,6 g DC-reines Produkt, Fp. 156 bis 157°C.

20 b) D-Phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid-hydrochlorid

Die vorstehende Verbindung wurde in 100 ml 5 n HCl in Dioxan gelöst und 3 h bei Raumtemperatur gerührt, wobei das Hydrochlorid ausfiel. Dieses wurde abgesaugt, mit Ether HCl-frei gewaschen und im Vakuum über KOH getrocknet. Man erhielt 4,6 g (95 % d.Th.) weiße Kristalle, Fp. 220-222°C.

c) N-Isopropylsulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid

2,05 g (6,05 mmol) des vorstehenden Hydrochlorids wurden in 50 ml CH₂Cl₂ suspendiert. Nach Zugabe von 1,35 g (13,5 mmol) Triethylamin entstand eine Lösung, in die bei 0 bis 5°C 0,9 g (6,1 mmol) Propan-2-sulfonylsäurechlorid gelöst in 10 ml CH₂Cl₂ eingetropft wurde. Das Reaktionsgemisch wurde 5 h bei Raumtemperatur nachgerührt und anschließend mit Wasser, 5 %iger Zitronensäure- und 5 %iger NaHCO₃-Lösung ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Na₂SO₄ und Abdestillieren des Lösungsmittels wurde der zähe, ölige Rückstand aus einem Essigester/Ether-Gemisch (1:1) auskristallisiert.

d) N-Isopropylsulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-thioamidobenzyl)amid

4,1 g der vorstehenden Verbindung und 4 ml Triethylamin wurden in 40 ml Pyridin gelöst, bei 0°C mit H₂S gesättigt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Gemäß DC-Kontrolle (CH₂Cl₂/MeOH, 9/1) war die Umsetzung zum Thioamid

13

vollständig. Zur Isolierung wurde das Pyridin im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in 250 ml Essigester aufgenommen und mit Kochsalz-, 5 %iger Zitronensäure- und NaHCO₃-Lösung gewaschen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 4,1 g reines kristallines Thioamid.

e) N-Isopropylsulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

10

Das Thioamid wurde in 150 ml Aceton gelöst und bei Raumtemperatur nach Zusatz von 7 ml Methyliodid über Nacht stehen gelassen. Nach Abziehen des Lösungsmittels wurde der amorphe Rückstand mit trockenem Ether ausgerührt und anschließend getrocknet. Das S-Methyl-thioimidsäuremethylester-hydroiodid wurde in 50 ml Ethanol gelöst, mit 15 ml 10 %iger Ammoniumacetatlösung versetzt und 3 h auf 60°C erwärmt. Zur Isolierung wurde das Lösungsmittel abgezogen, der Rückstand in 100 ml CH₂Cl₂ gelöst, die unlöslichen Bestandteile abfiltriert und anschließend das CH₂Cl₂ abdestilliert. Durch Digerieren mit einem Essigester-Diethylether-Gemisch wurden die darin löslichen Verunreinigungen abgetrennt. Das verbliebene Iodid-Acetat-Mischsalz wurde in Aceton/Wasser (3/2) gelöst und mittels eines IRA-Acetat-Ionenaustauschers in das reine Acetat überführt, das nach Erwärmen in Acetonitril als kristallines, weißes Pulver, Fp. 148 bis 152°C (Zersetzung), vorlag. FAB-MS (M+H)⁺ = 500.

Beispiel 2

30 N-(Thienyl-2-sulfonyl)-D-phenylalanylprolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

a) Boc-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid

35 Boc-D-Phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid (Herstellung s. Beispiel 1a) wurde analog Vorschrift 1c mittels H₂S in das Thioamid und anschließend analog 1d in das Amidin überführt. Das Amidin wurde in Form weißer Kristalle, Fp. 237 bis 239°C, erhalten. FAB-MS (M-H)⁺ = 347.

40

b) D-Phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-dihydrochlorid

Analog Beispiel 1b wurde aus vorstehender Verbindung mit 5 n HCl in Dioxan die Boc-Schutzgruppe abgespalten. Das Dihydrochlorid wurde als sehr hygroskopisches Pulver, Fp. 130 bis 140°C, isoliert, FAB-MS (M-H)⁺ = 247.

45

14

- c) N-(Thienyl-2-sulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

5 Eine Lösung von 3,9 g (12,6 mMol) N-Phenylsulfonyl-D-phenylalanin (Egypt., J. Chem. 1981, 23, 273) in 40 ml THF wurde nach Zugabe von 1,9 g (12,6 mMol) 1-Hydroxybenzotriazol und 3,3 g (25 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Harnstoff wurde abgesaugt und mit wenig THF nachgewaschen.

10

Zu diesem Filtrat wurde bei 5°C eine Lösung von 4,1 g (12,6 mMol) N-(p-Amidinobenzyl)prolinamid-dihydrochlorid und 1,6 g Natriumhydrogencarbonat in 6 ml Wasser zugefügt. Nach 48 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel weitgehend abdestilliert, der Rückstand in Ethanol aufgenommen, von Ungelöstem abfiltriert und erneut eingeeengt.

15

Der Rückstand wurde über eine Kieselgelsäule mit einem CH_2Cl_2 (MeOH/50 %iger Essigsäure-Gemisch (45/5/1,5) gereinigt. Das Eluat der einheitlichen Fraktionen wurde abdestilliert, gegen Ende mit Toluol als Zusatz, und der Rückstand aus 50 ml Aceton unter Zusatz von wenig Wasser umkristallisiert. Man isolierte 3,3 g (48 % d.Th.) Amidinacetat in Form weißer Kristalle, Fp. 95 bis 98°C. FAB-MS (M-H)⁺ = 540.5.

25

Beispiel 3

N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-phenylalanylprolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

- 30 a) Boc-Prolin-(p-cyanobenzyl)amid

276 g BocPro-OSu (0,88 Mol) wurden in 2 l Methylenchlorid bei 0°C vorgelegt. Zu dieser Lösung wurden in Folge 163,9 g 4-Cyanobenzylaminhydrochlorid (0,97 Mol) und 230 ml Diisopropylethylamin (1,34 Mol) gegeben. Die Suspension wurde im auftauenden Eisbad 48 h gerührt und anschließend filtriert. Das Filtrat wurde mit 20 %iger NaHSO_4 -Lösung (4 x), gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3 x) und gesättigter Kochsalzlösung (2 x) extrahiert, getrocknet und einrotiert. Nach Umkristallisation des Rückstands aus Methyl-tert.butylether wurden 261 g (90 %) weiße Kristalle, Fp. 124 bis 125°C, isoliert.

35

40

- b) N-(4-Cyanobenzyl)prolinamid-hydrochlorid

45

260 g (0,79 Mol) der vorstehenden Boc-geschützten Verbindung wurden in 1 Liter Diethylether gelöst und nach Zugabe eines Überschusses etherischer HCl-Lösung über Nacht gerührt. Das

15

ausgefallene Hydrochlorid wurde abfiltriert, mit Diäthyl-
ether HCl-frei gewaschen und anschließend aus Ethanol
umkristallisiert. Man erhielt 200 g (95 %) weiße Kristalle,
Fp. 209 bis 211°C.

5

- c) N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-phenylalanylprolin-(p-cyanobenzyl)-
amid

5,9 g (21,3 mMol) des vorstehenden Prolinamid-hydrochlorids
wurden in 100 ml DMF gelöst und nacheinander mit 7,8 g
(21,3 mMol) N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-phenylalanin (A. Bernat
u.a., FR 2593812), 2,15 g (21,3 mMol) Triethylamin und 3,25 g
(21,3 mMol) 1-Hydroxy-benzotriazol (HOBt) versetzt. Unter
Rühren gab man bei 0 bis 5°C eine Lösung von 4,4 g
(21,3 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid in 30 ml Essigester zu
und ließ anschließend 48 h bei Raumtemperatur rühren.

Nach Absaugen des ausgefallenen Harnstoffs wurde das Lösungs-
mittel im Vakuum weitgehend abdestilliert, der Rückstand in
200 ml Essigester aufgenommen und nacheinander mit 5 %iger
NaHCO₃-Lösung, 4 %iger Zitronensäurelösung und Wasser gewa-
schen. Nach Trocknen und Abdestillieren des Essigesters wurde
der ölige Rückstand in 30 ml CH₂Cl₂ gelöst und durch Zugabe
von 50 ml Ether auskristallisiert. Man isolierte 9,1 g (76 %)
der gewünschten Verbindung.

- d) N-(2-Naphthylsulfonyl)-D-phenylalanylprolin-(p-amidino-
benzyl)-amid-acetat

Unter Feuchtigkeitsausschluß wurden 80 ml Methanol bei 0°C
mit HCl-Gas gesättigt, darin 5,6 g (10 mMol) der vorstehenden
Verbindung gelöst und 48 h bei 0°C stehen gelassen. Danach
wurde das Lösungsmittel bei 20°C abgezogen, der Rückstand
in 20 ml Methanol gelöst und bei 0 bis 5°C zu 80 ml einer
NH₃-gesättigten Methanollösung gegeben. Nach 3 h Kochen am
Rückfluß wurde die erkaltete Lösung filtriert, das Lösungs-
mittel abdestilliert und der Rückstand mittels eines Acetat-
Ionenaustauschers in das Amidinacetat überführt. Nach Um-
kristallisation aus Aceton unter Zusatz von wenig Wasser ver-
blieben 5,1 g (80 %) der Titelverbindung als weiße Kristalle,
Fp. 221 bis 225°C, FAB-MS (M+H⁺) = 584,5.

45

16

Beispiel 4

N-(Pyridyl-3-sulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

- 5 a) N-(Pyridyl-3-sulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid

10 Analog Beispiel 1c wurde D-Phenylalanylprolin-(p-cyanobenzyl)amid-hydrochlorid (Herstellung analog 1a und b) mit Pyridin-3-sulfonsäurechlorid umgesetzt. $R_F = 0,57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

- 15 b) N-(Pyridyl-3-sulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-hydroxyamidinobenzyl)amid-acetat

2 g der vorstehenden Verbindung, 0,74 g Hydroxylaminhydrochlorid und 2,2 g Triethylamin wurden in 30 ml Ethanol gelöst und unter Stickstoff 2 h bei 60 bis 70°C gerührt. Danach war laut DC-Kontrolle kein Ausgangsmaterial mehr nachweisbar. Das Reaktionsgemisch wurde mit Wasser versetzt und mit Eisessig auf pH 3 bis 4 eingestellt. Die wäßrige Phase wurde mehrmals mit CH_2Cl_2 extrahiert, die vereinigten CH_2Cl_2 -Extrakte getrocknet und das Methylenchlorid abdestilliert. Der Rückstand, der noch Essigsäure enthielt, wurde direkt in die Folgereaktion eingesetzt. $R_F = 0,1$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

- 25 c) N-(Pyridyl-3-sulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

30 Eine Lösung von 2,4 g (5 mMol) der vorstehenden Verbindung in 40 ml Methanol wurde in Gegenwart von 0,4 g 10 %iger Pd-Kohle 7 h bei 50°C hydriert. Danach wurde der Katalysator abgesaugt, das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand mit Essigester versetzt und erwärmt. Durch Zugabe von Aceton und wenig Wasser bildete sich eine klare Lösung, aus der beim Abkühlen das Amidacetat auskristallisierte. Man isolierte 1,3 g (49,5 %) weißes Pulver, Fp. 201 bis 202°C, R_F 0,28 ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/50$ %ige Essigsäure, 8/2/0,5).

40 Beispiel 5

N-(2-Naphthylsulfonyl)-glycyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

- a) Boc-Glycyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid

45 Zu einer Lösung von 7,0 g (40 mMol) Boc-Glycin in 240 ml Methylenchlorid wurden nacheinander bei 0°C 30 ml Diisopropylethylamin, 10,6 g (40 mMol) N-(p-Cyanobenzyl)propyl-

17

amid-hydrochlorid und 32 ml (44 mMol) Propan-phosphonsäure-anhydrid (50 %ige Essigesterlösung) zugegeben. Nach 2 h Nachrühren bei 0°C wurde die organische Phase mit 1 n NaOH, Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Man isolierte 14,8 g (96 %) weißes Pulver, $R_F = 0,57$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ in ppm: 1,4 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3$), 1,7-2,2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,3-3,6 (m, 2H, N- CH_2 vom Prolin), 3,8 (m, 2H, N- CH_2 von Glycin), 4,3-4,5 (m, 3H, CH und N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 6,8 (m, 1H, BOC-) 7,4-7,5 (m (scheinbares Triplet wegen zweitem Rotamer)), 7,8 (d, 2H, Ar-H), 8,5 und 8,8 (jeweils m, bilden zusammen 1H (zwei Rotamere), NH)

b) H-Glycyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid-hydrochlorid

Analog 1b wurde aus vorstehender Verbindung die Boc-Gruppe abgespalten. Man isolierte 8 g (64 %) weißes Pulver.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ in ppm: 1,7-2,2 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,4-4,0 (m, 4H, N- CH_2 - vom Prolin und Glycin -), 4,2-4,5 (m, 3H, CH und N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7,5 (d, 2H, Ar), 7,8 (d, 2H, Ar), 8,3 (s, br, 3H, NH_3^+), 8,9 und 9,2 (jeweils m, bilden zusammen 1H (zwei Rotamere), NH)

c) N-(2-Naphthylsulfonyl)-glycyl-prolin-(p-cyanobenzyl)amid

Analog 1c wurde aus vorstehender Verbindung durch Umsetzung mit 2-Naphthylsulfonylchlorid 3,3 g weißes Pulver, $R_F = 0,59$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$, 9/1), erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6), δ in ppm: 1,6-2,0 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$), 3,3-3,5 (m, 2H, N- CH_2 (Prolin)), 3,7 (m, 2H, N- CH_2 (Glycin)), 4,1-4,4 (m, 3H, CH und N- $\text{CH}_2\text{-Ar}$), 7,4-8,5 (13H, Aromaten-H und 2NH)

18

d) N-(2-Naphthylsulfonyl)-glycyl-prolin-(p-thioamidobenzyl)amid

Vorstehende Verbindung wurde analog 1d in das Thioamid überführt.

5

Ausbeute: 3,0 g (85 %) gelbliches Pulver

¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ in ppm: 1,5-2,0 (m, 4H, CH₂-CH₂), 3,3-3,5 (m, 2H, N-CH₂ (Prolin)), 3,7 (m, 2H, N-CH₂ (Glycin)), 4,1-4,4 (m, 3H, CH und N-CH₂- Ar), 9,5 (s, 1H, Thioamid), 9,8 (s, 1H, Thioamid)

10

15 e) N-(2-Naphthylsulfonyl)-glycyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

Die Herstellung erfolgte analog 1e. Es wurden 2,5 g (68 %) Hydroiodid, R_F = 0,09 (CH₂Cl₂/MeOH, 9 (1) isoliert und anschließend mittels eines Acetat-Ionenaustauschers (Amberlite) in das Acetat überführt, Reinheit laut HPLC 99 %. FAB-MS (M-H)⁺ = 493.5.

20

¹H-NMR (DMSO-d⁶), δ in ppm: 1,6-2,0 (m, 4H, CH₂-CH₂), ~ 3,5 ((m, 2H, N-CH₂ (Prolin) - z.T. vom H₂O-Signal verdeckt), 3,7 (m, 2H, N-CH₂ (Glycin)), 4,1-4,4 (m, 3H, CH und N-CH₂- Ar), 7,3-8,5 (13H, Aromaten-H und NH), ~ 8,4-9,2 (4H, Amidin)

25

30

Beispiel 6

N-(1-Naphthylsulfonyl)-glycyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid

35 Analog Beispiel 5 wurde unter Verwendung von 1-Naphthylsulfonylchlorid die Titelverbindung erhalten. FAB-MS (M-H)⁺ = 493.

Beispiel 7

40 N-(n-Hexadecylsulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1, weißes Pulver, Fp. 194-201°C, FAB-MS (M-H)⁺ = 695.

45

19

Beispiel 8

N-(n-Butylsulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)amid-acetat

- 5 Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 1, weißes Pulver, Fp. 203-211°C, FAB-MS (M-H)⁺ = 526,5.

Beispiel 9

- 10 N-(Isopropylaminosulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

- a) N-(Isopropylaminosulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-cyano-benzyl)-amid

15

Analog Beispiel 1c wurde D-Phenylalanylprolin-(p-cyano-benzyl)amid-hydrochlorid mit Isopropylaminosulfonsaurechlorid umgesetzt.

- 20 b) N-(Isopropylaminosulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-hydroxy-amidinobenzyl)-amid

Die Darstellung dieser Verbindung erfolgte analog Beispiel 4b durch Umsetzung von 9a mit Hydroxylaminhydrochlorid.

25

- c) N-(Isopropylaminosulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

30

Die Hydrierung von 9b wurde im Methanol/Eisessig/THF-Lösungsmittelgemisch mit Pd/Kohle bei 40°C durchgeführt (13 h).

Danach wurde vom Katalysator abgesaugt, die Lösung im Vakuum eingeeengt, mehrfach mit Ethanol kodestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen, die wäßrige Phase 3 mal mit Essigester extrahiert und anschließend die wäßrige Phase, welche das gewünschte Produkt enthielt, lyophilisiert (weißer Feststoff, Fp: 199-205°C, FAB-MS: M+H⁺: 515).

35

Beispiel 10

- 40 N-(Dimethylaminosulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

Die Herstellung erfolgte analog Beispiel 9 (weißer Feststoff, Fp: ab 90°C Zersetzung, FAB-MS: M+H⁺: 501).

45

20

Beispiel 11

N-Hydroxysulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid

- 5 Zu einer Lösung von 1,8 g (4,36 mMol) D-Phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)-amid-hydrochlorid und 1,68 g (13,0 mMol) Diisopropylethylamin in 20 ml DCM wurden 0,58 g (0,33 ml, 5 mMol) Chlorsulfonsäure in 10 ml DCM langsam bei 20°C unter Kühlung zuge-
tropft. Nach 30 min Rühren bei Raumtemperatur wurde mit DCM auf
10 100 ml verdünnt, zunächst mit 2 M HCl, dann zweimal mit 10 ml
Wasser extrahiert, die organische Phase über Magnesiumsulfat
getrocknet und im Vakuum einrotiert. Man erhielt 2,0 g N-Hydroxy-
sulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-cyanobenzyl)-amid als Roh-
produkt, welches ohne weitere Reinigung in nachfolgender Reaktion
15 umgesetzt wurde.

- 2,0 g des genannten Rohprodukts wurden zusammen mit 0,9 g
(13 mMol) Hydroxylaminhydrochlorid und 2,5 ml Diisopropylamin in
50 ml Ethanol über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend
20 eingeengt und die flüchtigen Bestandteile im Hochvakuum in 1 h
bei 50°C entfernt. Aufgrund der hohen Wasserlöslichkeit des
Produkts war eine extraktive Aufarbeitung nicht möglich. Das
Rohprodukt (1,8 g) wurde direkt in der nachfolgenden Hydrierung
eingesetzt.

- 25 Die Hydrierung des Rohprodukts erfolgte unter leichtem Wasser-
stoffüberdruck in einem Gemisch aus 40 ml Methanol und 5 ml
Eisessig mit einer Spatelspitze 10 %igem Palladium auf Kohle
bei 50°C. Nach 5,5 h wurde der Katalysator abfiltriert, die
30 Lösung im Vakuum einrotiert und mehrfach mit Methanol und Toluol
kodestilliert. Nach mehrmaligem Ausrühren des entstandenen
Produkts aus DCM erhielt man 1,5 g (73 % der Theorie über
3 Stufen) sauberes N-Hydroxysulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-
(p-amidinobenzyl)-amid, welches nach NMR als Betain vorlag.
35 Fp: 220-224°C, weißes Pulver, FAB-MS: 474 (M-H)⁺.

Analog Beispiel 4 wurden die nachstehenden Verbindungen her-
gestellt:

40 Beispiel 12

N-Trifluormethylsulfonyl-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidino-
benzyl)-amid acetat

- 45 Weiße Kristalle, Fp: 240-242°C (Zersetzung), FAB-MS: 526 (M-H)⁺.

21

Beispiel 13

N-(β,β,β -Trifluorethylsulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

5

Weißer Kristalle, Fp: 87-89°C (amorph), FAB-MS: 540 (M-H)⁺.

Beispiel 14

10 N-(n-Octylsulfonyl)-D-phenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

Weißer, amorphe Kristalle, FAB-MS: 570 (M-H)⁺.

15 Beispiel 15

N-Methylsulfonyl-(D,L)-diphenylalanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

20 Weißer, amorphe Kristalle, FAB-MS: 548 (M-H)⁺.

Beispiel 16

N-Methylsulfonyl-di(4-chlorphenyl)alanyl-prolin-(p-amidinobenzyl)-amid-acetat

25

Weißer, amorphe Kristalle, FAB-MS: 617 (M-H)⁺.

Beispiel a

30

Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

35

40

45

22

- 100 mg Substanz des Beispiels 2
- 240 mg Maisstärke
- 27 mg Gelatine
- 90 mg Milchzucker
- 5 4,5 mg Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikro-
skopisch feiner Verteilung)
- 0,5 mg Magnesiumstearat
- 4,5 mg Talcum

10 Beispiel b

In üblicher Weise werden Dragees folgender Zusammensetzung hergestellt:

- 15 200 mg Substanz des Beispiels 3
- 300 mg Kernmasse
- 350 mg Verzuckerungsmasse

- Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milch-
- 20 zucker und 1 Teil Luviskol® VA 64 (Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 60: 40, vgl. Pharm. Ind. 1962, 586). Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, 2 Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaft-
 - 25 resistenten Überzug versehen.

Beispiel c

- 100 g Substanz des Beispiels 1 werden in 5000 ml Wasser unter
- 30 Zusatz von NaCl gelöst und mit 0,1 N NaOH auf pH 6,0 eingestellt, so daß eine blutisotonische Lösung entsteht. Jeweils 5 ml dieser Lösung werden in Ampullen gefüllt und sterilisiert.

35

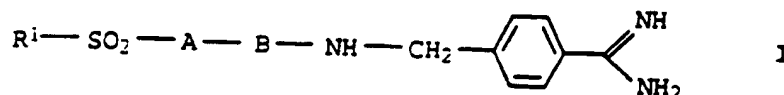
40

45

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I

5

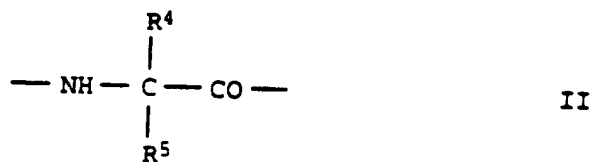


10 sowie deren Stereoisomeren und deren Salze mit physiologisch verträglichen Säuren, worin die Substituenten folgende Bedeutungen besitzen:

15 R^1 C₁-C₂₀-Alkyl, C₁-C₃-Fluoralkyl, C₃-C₈-Cycloalkyl, Aryl-C₁-C₁₀-alkyl, Aryl, Heteroaryl, OH oder R³R²N, wobei R² und R³ gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C₁-C₁₀-Alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₁₀-alkyl oder zusammen eine C₂-C₇-Alkylenkette, an die gegebenenfalls ein Aryl- oder Heteroarylrest ankondensiert ist oder die ein Heteroatom (O, S, NH bzw. substituiertes N) enthalten kann, bedeuten,

20 A ein α-Aminosäurerest der Formel II

25



30

worin

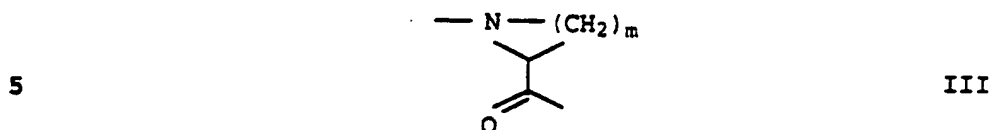
35 R^4 Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, Aryl oder Aryl-C₁-C₃-alkyl,

R^5 Wasserstoff, C₁-C₃-Alkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl, C₃-C₇-Cycloalkyl-C₁-C₃-alkyl, Aryl, Aryl-C₁-C₃-alkyl, Di(C₃-C₇-Cycloalkyl)-methyl oder Diphenylmethyl oder - falls $R^4 = H$ - einen C₁-C₈-Alkylrest, in dem ein Wasserstoffatom durch OR⁶ oder CO-OR⁶ (R⁶ = Wasserstoff, C₁-C₈-Alkyl oder Aryl-C₁-C₃-alkyl) ersetzt ist oder

45 R^4 und R^5 zusammen eine C₂-C₆-Alkylenkette, die einen ankondensierten Arylrest enthalten kann,

bedeuten,

24

B ein cyclischer α -Aminosäurerest der Formel III

10 worin m die Zahl 2, 3 oder 4 bedeutet und ein Wasserstoff am Ring durch eine Hydroxy- oder C₁-C₃-Alkylgruppe und - falls m = 3 oder 4 ist - eine CH₂-Gruppe im Ring durch Sauerstoff, Schwefel, NH- oder N-C₁-C₄-Alkyl und/oder zwei benachbarte Wasserstoffatome durch eine Doppel-

15 2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 zur Verwendung bei der Bekämpfung von Krankheiten.

20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 95/04646

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁶ : C07K 5/06, A61K 38/55

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁶ : C07K, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REG, CA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	EP, A1, 0672658 (ELI LILLY AND COMPANY), 20 September 1995 (20.09.95) see example 92	1-2
P,X	EP, A1, 0669317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION), 30 August 1995 (30.08.95) see table 1	1-2
P,X	WO, A1, 9429336 (ASTRA AKTIEBOLAG) 22 December 1994 (22.12.94)	1-2
X	WO, A1, 9311152 (AKTIEBOLAGET ASTRA) 10 June 1993 (10.06.93)	1-2
X	EP, A2, 0601459 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 15 June 1994 (15.06.94)	1-2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reasons (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 March 1996 (18.03.96)

Date of mailing of the international search report

16 April 1996 (16.04.96)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

SI 21897

05/02/96

International application No.
PCT/EP 95/04646

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A1- 0672658	20/09/95	NONE	
EP-A1- 0669317	30/08/95	NONE	
WO-A1- 9429336	22/12/94	NONE	
WO-A1- 9311152	10/06/93	AP-A- 353	14/08/94
		AP-D- 9200457	00/00/00
		AU-A- 3120993	28/06/93
		CA-A- 2125175	10/06/93
		CN-A- 1076199	15/09/93
		CZ-A- 9401296	15/12/94
		EP-A- 0618926	12/10/94
		FI-A,D- 942645	03/06/94
		HU-A- 70431	30/10/95
		HU-D- 9401474	00/00/00
		NO-A,D- 942066	03/06/94
		SK-A- 63194	07/12/94
		ZA-A- 9209099	07/06/93
EP-A2- 0601459	15/06/94	NONE	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04646

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPC6: C07K 5/06, A61K 38/55

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertester Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPC6: C07K, A61K

Recherche, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

REG, CA

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P,X	EP, A1, 0672658 (ELI LILLY AND COMPANY), 20 September 1995 (20.09.95), siehe beispiel 92 --	1-2
P,X	EP, A1, 0669317 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION), 30 August 1995 (30.08.95), siehe tabelle 1 --	1-2
P,X	WO, A1, 9429336 (ASTRA AKTIEBOLAG), 22 Dezember 1994 (22.12.94) --	1-2
X	WO, A1, 9311152 (AKTIEBOLAGET ASTRA), 10 Juni 1993 (10.06.93) --	1-2

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen.

☒ Siehe Anhang Patentfamilie.

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen:

- *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *B* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelsfrei entstehen zu lassen, durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausnutzung oder andere Maßnahmen bezieht
- *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis der der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipien oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung: die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindungstätiger Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann selbstliegend ist
- *Z* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

18 März 1996

Abmeldedatum des internationalen Recherchenberichts

16.04.96

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde



Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
Tel.: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

CAROLINA GOMEZ LAGERLÖF

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/04646

C (Fortsetzung). ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP, A2, 0601459 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY), 15 Juni 1994 (15.06.94) ----- -- -----	1-2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT
Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören
05/02/96

S/ 21897

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 95/04646

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A1- 0672658	20/09/95	KEINE	
EP-A1- 0669317	30/08/95	KEINE	
WO-A1- 9429336	22/12/94	KEINE	
WO-A1- 9311152	10/06/93	AP-A- 353	14/08/94
		AP-D- 9200457	00/00/00
		AU-A- 3120993	28/06/93
		CA-A- 2125175	10/06/93
		CN-A- 1076199	15/09/93
		CZ-A- 9401296	15/12/94
		EP-A- 0618926	12/10/94
		FI-A,D- 942645	03/06/94
		HU-A- 70431	30/10/95
		HU-D- 9401474	00/00/00
		NO-A,D- 942066	03/06/94
		SK-A- 63194	07/12/94
		ZA-A- 9209099	07/06/93
EP-A2- 0601459	15/06/94	KEINE	